

Essais cliniques

Covid 19 - Essais cliniques en cours

[Publication initiale du 20 mars 2020 \(20/05/2020\)](#)

 (52 ko)

[Actualisation du 20 mai 2020 \(10/08/2020\)](#) 

(203 ko)

Dernière actualisation le 17/11/2020

La situation épidémique a permis durant l'été d'envisager la reprise normale de la conduite des essais cliniques dans le respect des mesures de protection des participants à la recherche et des soignants.

Toutefois, les mesures transitoires proposées par l'ANSM en lien avec la DGS, la CNRIPH et la DGOS à partir de mars 2020 pour la conduite des essais cliniques peuvent être réactivées selon l'évolution sanitaire et les besoins identifiés pour les différents lieux de recherche (selon l'incidence épidémique et la charge pour les établissements de soins).

S'il s'avère nécessaire de réactiver à l'identique des mesures transitoires déjà autorisées lors de la 1^{ère} vague puis suspendues au décours, une information de l'ANSM et du CPP est demandée (modification substantielle pour information). La notification d'une mesure urgente de sécurité puis d'une modification substantielle pour autorisation n'est pas requise.

Cette recommandation s'applique également aux RIPH de Cat. 2 et 3 pour les CPP.

Les recommandations antérieurement mises en place sont disponibles via les liens suivants :

- [recommandations durant la période de confinement \(20/05/2020\)](#)  (52 ko)
- [recommandations suite au déconfinement \(10/08/2020\)](#)  (203 ko)

Les recommandations nationales françaises s'inscrivent dans la continuité des [préconisations européennes](#) établies collectivement et publiées par la Commission Européenne.

L'ANSM souhaite tout particulièrement porter à l'attention des promoteurs certains éléments relatifs à la gestion des essais cliniques dans la situation actuelle :

1. **[Diagnostic et prise en charge des infections à SARS-Cov2 dans les essais cliniques](#)**
2. **[Traçabilité des adaptations et informations des autorités compétentes](#)**
3. **[Reprise des essais / annulation des mesures transitoires / réactivation des mesures transitoires](#)** (17/11/2020)
4. **[Adaptation des visites de suivi](#)**
5. **[Délivrance des médicaments expérimentaux à domicile](#)**
6. **[Monitoring à distance](#)**
7. **[Soumission des essais cliniques COVID19](#)**
8. **[Vigilance des essais cliniques COVID19](#)**

MSA : modification substantielle pour autorisation

MSI : modification substantielle pour information

MUS : mesure urgente de sécurité

Diagnostic et prise en charge des infections à SARS-Cov2 dans les essais cliniques

L'ANSM rappelle que la prise en charge des patients COVID-19 en France doit être réalisée en suivant les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique dont les versions actualisées sont disponibles sur : [Haut Conseil de Santé Publique - Le point sur le Coronavirus](#) et selon les recommandations du Conseil Scientifique COVID-19 disponible sur le [site du Ministère de la Santé](#) .

Il appartient aux promoteurs de s'assurer que les sujets participants à des recherches puissent recevoir un standard de traitement conforme à ces recommandations nationales, qu'il s'agisse de patients inclus dans un essai spécifique à la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2 et de ses conséquences ou de sujets inclus dans d'autres essais.

Conformément aux mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de Covid-19 prises par arrêté du Ministre des solidarités et de la santé, le promoteur doit également veiller à ce que tout test diagnostique de détection du SARS-CoV-2 utilisé dans le cadre de la recherche soit inscrit sur la [liste publiée sur le site internet du Ministère des solidarités et de la santé](#) .

↑

Traçabilité des adaptations et informations des autorités compétentes

Il est attendu du promoteur, en lien avec les investigateurs et, le cas échéant, les responsables des lieux de recherches, d'évaluer et de justifier la nécessité de mise en place d'adaptations transitoires pour chaque essai concerné, au regard de la sécurité des personnes et de l'intégrité des données de l'essai, priorité étant donnée à la sécurité des personnes.

Cette évaluation doit être tenue à la disposition des autorités.

Un cas de nécessité de mesures d'exception, il reste primordial de veiller au respect des bonnes pratiques. Il convient particulièrement d'insister sur l'importance d'une traçabilité optimale des éventuelles déviations au protocole induites par le contexte épidémique et des adaptations mises en place.

Les documents objets des échanges entre le promoteur et les autorités (ANSM et CPP) doivent en outre être conservés dans le dossier principal de l'essai clinique et au niveau de chaque lieu de recherche.

Il est rappelé que les modifications d'essai liées à la pandémie COVID-19 ayant un impact significatif sur la protection et la sécurité des personnes telles que celles décrites dans les recommandations de l'ANSM (notamment arrêt ou suspension des traitements expérimentaux, délivrance des traitements au domicile des patients, modifications des modalités de surveillance) et mises en place dans le cadre de mesures urgentes de sécurité notifiées pour information à l'ANSM et au CPP concerné, doivent être impérativement suivies du dépôt d'une demande de modification substantielle pour autorisation (MSA) auprès de l'ANSM et/ou avis du CPP concerné dans les 15 jours suivant la mise en place de ces mesures (article R. 1123-62 du code de la santé publique).

- Les modifications revendiquées à titre transitoire durant la période épidémique doivent préférentiellement être soumises sous forme d'un addendum au protocole, accompagné du formulaire de demande de MSA.
- Les modifications susceptibles de devenir pérennes seront intégrées dans une version du protocole modifiée, accompagné des autres pièces constitutives du dossier de demande de MSA et le dossier sera évalué en conséquence.
- Si les modifications mises en œuvre dans le cadre d'une MUS ne nécessitent pas d'être maintenues, l'essai se poursuivant selon la dernière version du protocole autorisée avant la mise en place des mesures transitoires liées au contexte épidémique, le promoteur peut en signaler l'annulation par simple notification (MSI).

Les formulaires et formats requis sont disponibles sur le site de l'ANSM pour les [médicaments](#) et pour les [dispositifs médicaux](#) .

=> **Modification Substantielle** : soumission sur : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr

Attention : il est impératif de nommer le mail avec la mention:

- "MSA-COVID-19 / Type d'essai / N° Phase d'essai / N° EudraCT / Domaine thérapeutique"
ou
- "MSI-COVID-19 / Type d'essai / N° Phase d'essai / N° EudraCT / Domaine thérapeutique"

=> **Mesure Urgente de Sécurité** : soumission sur : viq-essaiscliniques@ansm.sante.fr

Attention : il est impératif de nommer le mail sur la règle suivante : COVID-19_MUS
EudraCT_code substance ou code de l'essai.

=> **Essais relatifs aux Dispositifs Médicaux** : utiliser l'adresse mail : EC.DM-COS@ansm.sante.fr

↑

Reprise des essais / annulation des mesures transitoires / réactivation de mesures transitoires

Comment reprendre les essais interrompus en raison du contexte COVID-19 ?

La reprise des essais cliniques interrompus en lien avec la crise sanitaire COVID-19 doit toujours être évaluée en fonction du besoin médical des participants à la recherche et des risques potentiels inhérents à l'épidémie COVID-19. Dans tous les cas, le promoteur s'assure, en toute responsabilité, en amont, de sa pleine et entière capacité à assurer la surveillance et le suivi de ces essais en lien avec les investigateurs et les équipes hospitalières

Cette évaluation doit être réalisée en tenant compte des éventuelles spécificités des lieux de recherche, tant en fonction du contexte épidémique local que de la disponibilité des personnels.

=> Une **information du CPP et de l'ANSM (MSI)** permet la reprise des inclusions dans les essais suspendus en raison de la pandémie COVID-19. Le promoteur atteste alors dans son dossier **reprendre les inclusions dans les conditions antérieures aux mesures transitoires mises en place liées au contexte épidémique.**

=> Si la reprise des inclusions s'effectue avec un protocole modifié, une autorisation de l'ANSM et/ou avis du CPP est nécessaire (MSA).

Comment annuler les mesures transitoires mises en place en raison du contexte COVID-19 ?

=> **En cas de retour aux conditions de conduite de la recherche selon la dernière version du protocole autorisée avant la mise en place des mesures transitoires liées au contexte épidémique** : information du CPP et de l'ANSM (MSI). Dans le cadre de la soumission de la MSI, le demandeur atteste que l'essai se poursuit conformément à la version du protocole autorisée avant la mise en place des mesures transitoires.

=> **Si le promoteur souhaite maintenir certaines dispositions de façon pérenne**, une version consolidée du protocole modifié doit être soumise pour autorisation de l'ANSM et/ou avis du CPP (MSA).

Attention : Lors de la reprise d'un essai, l'ajout d'un critère de non inclusion pour les patients présentant une infection à SARS-Cov2 ne nécessite pas la soumission d'une modification substantielle si le reste du protocole reste identique à la version autorisée antérieure à mars 2020. La mention de cet ajout dans le courrier de reprise de l'essai adressé pour information à l'ANSM est suffisante.

Comment réactiver des mesures transitoires nécessaires en fonction de l'évolution épidémiologique ?

actualisé le 17/11/2020

Comme mentionné en introduction de cette actualisation des recommandations, la réactivation à l'identique d'une mesure qui avait été antérieurement autorisée nécessite une information de l'ANSM et du CPP. Une nouvelle MUS suivie par une MSA n'est pas nécessaire pour les adaptations qui l'avaient nécessité.

Pour la transmission de l'information au CPP en charge du suivi de l'essai, ces notifications se font selon la voie habituelle c'est à dire via le SIRIPH, essai par essai, ou par un e-mail spécifique pour chaque étude dans le cas des essais antérieurs au SI.

↑

Adaptation des visites de suivi

En cas d'impossibilité d'assurer les visites de suivi sur le lieu de recherche, le recueil d'information reste possible par téléconsultation à titre exceptionnel, centré sur les critères de vigilance et le critère principal.

Toute donnée non évaluable à distance sera notée manquante.

La non réalisation d'une visite protocolaire ne sera pas considérée comme un motif de sortie d'étude et au-delà de la nécessaire documentation, ne sera pas considérée comme une déviation majeure devant être notifiée à l'ANSM selon les bonnes pratiques cliniques (BPC) (§ 5.20 de la décision du 24 novembre 2006 fixant les BPC).

Les déviations devront néanmoins être signalées et évaluées dans le rapport final de l'essai (Cf. guideline ICH E3).

=> Documenter les éventuelles déviations au protocole pour les analyses ultérieures.

=> L'adaptation des visites de suivi et le recours à la téléconsultation sont des options à considérer au cas par cas, selon la situation clinique et le contexte épidémique local.

=> La modification du rythme des visites protocolaires, de critères de suivi et/ou la mise en place de téléconsultation pour l'ensemble des patients de l'essai est considérée comme une modification substantielle à soumettre pour autorisation (MSA).

↑

Délivrance des médicaments expérimentaux à domicile

La délivrance au domicile des patients des traitements expérimentaux reste envisageable en cas de nécessité, dans le respect de l'ensemble des consignes de sécurité, de l'information du patient, de la traçabilité ainsi que des instructions du promoteur, établies si nécessaire en lien avec le fabricant, en accord avec le lieu de recherches.

La pertinence des dispositifs mis en place en raison de la pandémie doit être évaluée au cas par cas. Leur maintien doit être justifié et les motifs doivent être tenus à la disposition des autorités.

Pour plus de détails sur les exigences à respecter et les circuits envisageables, voir le document complémentaire établi par [ANSM / DGS / CNRIPH / CNIL](#)

Ces recommandations ne s'appliquent pas à la mise en place d'une administration à domicile des médicaments expérimentaux non auto-administrables. Si exceptionnellement de telles modalités devaient être considérées, il est demandé de soumettre au préalable une MSA à l'ANSM afin de s'assurer que toutes les conditions de sécurité sont assurées pour l'administration parentérale au domicile du patient.

↑

Monitoring à distance

Les promoteurs sont invités à prendre connaissance des recommandations européennes qui exposent le cadre général des solutions envisageables. Pour précision, l'envoi de copies des dossiers médicaux, même pseudonymisés, n'est pas autorisé en France. Les évolutions ultérieures seront établies au travers d'un travail de concertation spécifique.

Dans tous les cas, le promoteur est incité à contacter les investigateurs afin de s'adapter aux contraintes de chaque lieu de recherche.

↑

Soumission des essais cliniques COVID-19

Des procédures accélérées pour l'évaluation initiale des demandes d'autorisations ont été mises en place.

Afin de garantir le bon suivi de ces dossiers, il convient de prendre contact avec l'ANSM et la DGS selon les modalités décrites ci-dessous, afin d'orienter l'évaluation et d'établir si des informations additionnelles sont nécessaires.

Le promoteur doit inclure dans son dossier un descriptif précis des lieux de recherche en France et à l'étranger, avec un rappel de la situation épidémique locale, afin de pouvoir évaluer pertinemment la capacité d'inclusion et de finalisation de la recherche.

Il est en effet essentiel de mettre en place l'ensemble des mesures permettant de garantir la bonne conduite de la recherche afin de ne pas exposer inutilement des patients à des traitements expérimentaux.

Modalités de soumission

=> ANSM - soumission sur aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr

- selon le format habituel disponible dans [l'avis aux promoteurs](#)

Attention : il est impératif de **nommer le mail** avec la mention : " **AEC-COVID-19** / Type d'essai / N° Phase d'essai / N° EudraCT / Domaine thérapeutique"

=> Essais relatifs aux Dispositifs Médicaux :

- utiliser l'adresse mail : EC.DM-COS@ansm.sante.fr selon le format habituel disponible dans [l'avis au promoteur](#)

=> contact en parallèle avec la DGS pour priorisation auprès des CPP : ccs-pole-recherche@sante.gouv.fr

Comme demandé par l'Organisation Mondiale de la Santé, le promoteur doit veiller à inclure dans le titre de la recherche la mention COVID-19.

Pour toute question complémentaire, vous pouvez contacter

- ANSM : questions.clinicaltrials@ansm.sante.fr en mentionnant COVID-19 dans le sujet de votre message
- DGS : ccs-pole-recherche@sante.gouv.fr

Vigilance des essais cliniques COVID-19

Pour les déclarations de vigilance (cas individuels, faits nouveaux et RAS) relatives à ces essais cliniques, ajouter au début du nommage des courriels habituels, et des pièces jointes, la mention "COVID-19".

- Exemple : fait nouveau sans MUS : COVID-19_Fait nouveau_EudraCT_code substance (ou code de l'essai).
- Pour le rapport Annuel de Sécurité, le nommage requis est : COVID_19_RAS / N° EUDRACT / DCI (ou code substance)/version du RAS
- Concernant la déclaration des cas individuels dont les SUSARs, la mention « COVID-19 » doit apparaître au début du nommage du courriel et de la fiche CIOMS (ou ICSR) jointe.
Par exemple : COVID-19_20200815_IMP_2015-000000-12_FR-2018-000000_(1)_CT_C